Aus der inneren Abteilung des Diakonissenkrankenhauses
Bethesda, Breslau
Leiter: **Prof. Dr. von Falkenhausen**

Beitrag zur Darmwirkung des Tonephins

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung
der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie
bei der Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau

vorgelegt von
Joachim Dignowity
Medizinalpraktikant.

Breslau 1933
Druck von Anton Schreiber, Breslau

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Breslau

I. Referent: Professor Dr. v. Falkenhausen
II. " Professor Dr. Bittorf

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

Im Tonephin der I. G.-Farben ist die Darmkomponente der Neurohypophyse zusammen mit ihrem antidiuretischen Prinzip isoliert dargestellt. Darmwirksam ist, wenn auch nicht in vollem Maße, auch der Gesamtextrakt der Hypophyse, und so lernte man denn die enterokinetische Komponente zunächst als störende Nebenwirkung kennen, als man die Wirkungen der Drüse auf Uterus, Blutdruck und Diurese untersuchte.

Im folgenden seien zuerst die Ergebnisse von Tier-Versuchen angeführt, bevor näher auf die Beobachtungen am Menschen eingegangen wird. Unter den Autoren, denen erstmalig am Tier die Darmwirkung auffiel, nenne ich nur 1) Oswald Schwarz, 2) Fodera und Pittau. Beobachtungen in dieser Richtung wurden jedoch bald von vielen Seiten gemacht, und so konzentrierte sich schließlich das Interesse auf die Darmkomponente der Hypophyse allein. 3) Peter und Bayer richteten ihre Aufmerksamkeit ausschließlich auf die Vorgänge am Darm selbst. Testobjekt war der überlebende Kaninchendünndarm in Ringerlösung, der entweder Handelspräparate der Drüse oder unzerkochte Extrakte aus frischer Hinterlappensubstanz zugesetzt wurden. Die Resultate waren in beiden Fällen durchaus nicht die gleichen. Im ersten Falle setzten schon 2 — 8 Sekunden nach Zusatz eine Verkleinerung der rhythmischen Kontraktionen und eine mehr oder weniger deutliche Verlängerung des Organstreifens ein. Diese Erscheinung währte minutenlang nach Verwendung kleiner oder mittlerer Mengen, sekundär aber folgte öfters mehr oder weniger ausgesprochene Vergrößerung der Kontraktionen unter Tonuszunahme. Immer aber überwog die Rhythmussteigerung die Erhöhung des Tonus. Bei Verwendung großer Mengen hörte die rhythmische Tätigkeit des Organstückes gänzlich auf. Hier fehlte dann stets die

sekundäre Wiederherstellung bezw. Vergrößerung der peristaltischen Wellen, während der Tonus manchmal zunahm. Eindeutig waren die Vorgänge bei Verwendung von Extrakt der Frischdrüse. Danach sah man nur Förderung der Peristaltik und des Tonus. Auch am Kaninchendarm arbeitete 4) Bernhard Zondek. Er verwendete ein in die Bauchhaut aseptisch implantiertes Zelluloidfenster nach den Angaben von Katsch und Borchers. Bei dieser Versuchsanordnung beobachtete er, daß durch Hypophysin die physiologischen Vorgänge gefördert werden. Eine hemmende Phase, die der eigentlichen Erregung vorangeht, ist nur selten und dann immer von kurzer Dauer. Das Charakteristische der hypophysären Erregung ist aber ihr physiologisches Gepräge, ganz im Gegensatz zur Erregung nach Physostigmin, deren Wellen oft atypisch und unzweckmäßig verlaufen. Hypophysin bewirkte eine Erhöhung der Wellenzahl mit vollkommen physiologischem Ablauf. Der Wirkung war sowohl Dünn-, als auch Dickdarm unterworfen, auch Regularisierung nach vorheriger atypischer Aktion infolge Physostigmineinflusses wurde gesehen. Dann kehrte das Bild aber nicht nur zur Norm zurück, die Peristaltik wurde nicht nur qualitativ verbessert, sondern noch verstärkt. Zondeck hält daher Hypophysin für besonders geeignet, die gestörte peristaltische Tätigkeit nach Bauchoperationen günstig zu beeinflussen. Im Gegensatz zu den Vagusreizmitteln käme es dann nicht nur zu erregenden, sondern auch regularisierenden Wirkungen.

An isolierten Dünndarmstückchen der weißen Ratte in Thyrodelösung fand 5) Degener als Norm immer eine Erschlaffung nach Hypophysenextrakt-Zusatz. Nur bei Verwendung von Drüsen solcher Tiere, bei denen es durch Hafermehl- und Pflanzenkost zu einer relativen Vergrößerung des Vorderlappens gekommen war, wurde Kontraktion am isolierten Dünndarm beobachtet, da sich Drüsenlappen und Hirnteile der Hypophyse antagonistisch zueinander verhalten sollen. Auch 6) Uno sah als Normaleffekt immer eine Erschlaffung des Dünndarmstreifens der weißen Ratte. Die gegenteilige Wirkung erhielt er nur, wenn Tiere zur Verwendung kamen, die sich 3—6 Stunden vorher müde gekämpft hatten. Die erschlaffende Wirkung am Rattendarm wurde von 7) Voegtlin und Dyer bestätigt.

Die Hypophysenpräparate sind in ihrer Darmwirksamkeit einander jedoch durchaus nicht gleichzusetzen. Die einzelnen Handelspräparate haben einen sehr verschiedenen Gehalt an der Substanz, die stimulierend auf den Darm wirkt. Das erhellt aus den Versuchen von 8) Macdonald an Ileumstreifenpräparaten der Katze. Die wiedersprechenden Resultate bezüglich der Darmwirkung der Hypophyse sind zum Teil auf verschiedenes Tiermaterial oder auf verschiedene Gewinnungsmethoden der Drüsensubstanz zurückzuführen. In diesem Sinne sprechen auch die Resultate von 9) Charles M. Gruber an überlebenden Streifenpräparaten des Kaninchendünndarms. Sie wurden bei einer Temperatur von 37° in Lockelösung von einer pH von 7,6 — 7,8 gehalten. Setzte der Autor frische Extrakte des Trockenpulvers nach M. Smith hinzu, so kam immer eine Tonussteigerung zustande, wurden jedoch Handelspräparate der Hypophyse angewendet, so trat Erschlaffung ein. Letztere reagierten übrigens so sauer, daß man zur Neutralisierung pro ccm 1,0—1,5 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH brauchte. Die so neutralisierten Handelsauszüge aber bewirkten dann Tonussteigerung. Eine zweite Fehlerquelle war hoher Chloretongehalt der Präparate, in diesem Falle wirkten sie auch nach Neutralisation erschlaffend infolge Ueberwiegens des Chloretoneffekts. Um diese Fehlerquellen zu vermeiden, bedient sich 10) Margot Kaufmann zu ihren Versuchen an Kaninchen und Katzen ausschließlich der Original-Vögtlin-Pulver nach M. Smith. Sie erbringt bezüglich der Darmwirksamkeit der Hypophyse den Beweis, daß der Intestinaltrakt in seinen verschiedenen Abschnitten verschieden empfindlich ist. Duodenum- und Jejunumstreifenpräparate wurden davon kaum beeinflußt, Ileum reagierte noch in Verdünnungen von 1 : 10000 — 1 : 100000 mit lebhafter Rhythmus- und Tonussteigerung, am empfindlichsten war jedoch das Colon des Kaninchens, welches noch auf Verdünnungen von 1 : 250000 ansprach. Die Erregung kam hier nach kurzer anfänglicher Hemmung zustande. Große Dosen lähmten.

11) Mac Intosh und I. C. Owings untersuchten den Einfluß von Hypophysenextrakt auf die Bewegung des Hundedünndarms nach einfachem mechanischen Darmverschluß. Dieser wurde in der Weise bewerkstelligt, daß 15 cm oberhalb der Coecalklappe das proximale Ende des durchschnittenen Dünndarmes mittels eines besonders abgedichteten Röhrchens

durch die Bauchwand nach außen geführt und an ein Quecksilber- oder Wassermanometer angeschlossen wurde. Der aborale Stumpf wurde durch Einstülpung verschlossen. 24 bis 36 Stunden nach der Operation begannen die Versuche. Inzwischen hatte sich im oralen Darmteil eine beträchtliche Menge flüssigen Inhalts angesammelt. Subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Injektionen der einzelnen Drogen veränderten die Motilität und den Tonus des Darmabschnittes. Sowohl der Hypophysenextrakt pituitary fluid, als auch Pituitrin, sowie die Hinterlappenfraktionen Vasopressin und Oxytocin brachten alle am verschlossenen Darm eine Drucksenkung und leichte Erschlaffung zustande, während sie bezüglich der sonstigen Wirkungen an anderen Organsystemen durchaus nicht übereinstimmten. Aber auch isolierte Darmstreifen des Hundes zeigten erschlaffende Wirkung nach Hypophysenextrakt und Pituitrin.

Die von den amerikanischen Autoren Aldrich und Kamm getrennten wirksamen Komponenten des Hinterlappens Vasopressin und Oxytocin sind schon erwähnt worden. Sie entsprechen in ihrer Wirkung den deutschen Präparaten Tonephin und Orasthin, indem Vasopressin und Tonephin in erster Linie wirksam auf Darm und Diurese sind, die Uteruskomponente aber dem Oxytocin bezw. Orasthin, vorbehalten bleibt. 12) Gaddun fand am isolierten oder in situ belassenen Kaninchendarm, daß Vasopressin tonussteigernd wirkte und zwar in Uebereinstimmung mit M. Kaufmann hochgradig am Dickdarm und am Ileum, unbedeutend am Jejunum. Beide Präparate wurden in ihrer Wirksamkeit von 13) Gruber und Robinson, jedoch mit einer anderen Methodik, geprüft. Sie benutzten unanästhesierte Hunde mit Thiry-Vellaschen Fisteln des Ileum und injizierten Extrakt aus getrockneter und gepulverter Hypophyse, sowie Pituitrin. Nach anfänglicher Abnahme des Tonus und der rhythmischen Kontraktionen setzten dabei plötzlich Tonusänderungen ein, die auf periastaltischen Wellen zu beruhen schienen. Vasopressin und Oxytocin sollen zwar entsprechend wie Hypophysenextrakt gewirkt haben. Versuche am überlebenden Duodenum des Kaninchens wurden von 14) Saburo Tada angestellt. Er benutzte hyperthyreotische Tiere und fand nach Pituglandol eine stärkere Wirkung als in der Norm im Sinne der Tonussteigerung. Daraus schließt er auf einen

Synergismus von Hypophyse und Thyreoidea in ihrem Einfluß auf die Darmbewegungen.

Am isolierten Hundedarm kamen 15) Gruber und Pipkins zu folgenden Ergebnissen: Kleine Mengen des Hypophysenstandardtrockenpulvers steigern sowohl Tonus, als auch Spontanbewegungen des ausgeschnittenen Darmes, größere hingegen heben die Rhythmik ganz auf. Aehnliche Ergebnisse am Hundedarm, desgleichen auch bei Katzen erhielt 16) H. A. Carlson. Er registrierte die Darmbewegungen der Tiere pneumatisch durch Gummiballons, die ihnen durch Thiry-Vella-Fisteln eingeführt wurden. Nach Injektion von Hypophysenhinterlappenextrakt kam es in überwiegendem Maße zur Erschlaffung des Darmes, beim Kaninchen dagegen immer zur Erregung. Gesamtextrakt und blutdrucksteigernde Substanz waren dabei von gleicher Wirksamkeit.

Des Röntgenverfahrens mittels Kontrasteinlaufs am Katzendarm bedienten sich 17) Brunner und Weigandt. Ihre Versuchstiere erhielten nach 24—48 stündigem Hungern 100 — 200 ccm Kontrasteinlauf in den Dickdarm. Nach Hypophysin ließ sich keine Förderung der Dickdarmperistaltik beobachten; einen leichten Effekt hatte Pituglandol, eminente Wirkung (nach weniger als 20 Minuten) ein bisher unbekanntes Präparat der I. G.-Farben: C_{25}, das wieder eingezogen wurde.

Im folgenden sei noch einiges über die Beeinflussung der Motilität und Sekretion des tierischen Magens durch den Hypophysenhinterlappen erwähnt. Auch hier finden sich wie bezüglich der Darmwirkung bei den verschiedenen Autoren nicht übereinstimmende Ergebnisse. Ausgedehnte Versuche am tierischen Magen unternahm 18) I. C. Galan. Mit frischem Hypophysenextrakt fand er am Hundemagen in situ nur vorübergehende Verminderung, dann aber erhebliche und dauernde Steigerung der Hubhöhe am Pylorus und Antrum pyloricum mit besonderer Rhythmussteigerung am Pylorus selbst. Am isolierten oder in situ belassenen Froschmagen spalten sich die Wirkungen, je nachdem, ob Pituitrin oder frischer Drüsenextrakt zur Anwendung kommt. Im ersten Falle sieht man nach schwachen Dosen Steigerung, nach großen Hemmung der Motilität. Ursache ist dann wieder die Verunreinigung in Gestalt des Chloretons, dessen

Wirkung sich durchschlägt. Frischer Drüsenextrakt hat jedoch eindeutig einen mit der Dosis wachsenden erregenden Einfluß. Hohe Dosen von Extrakten können komplette Kontraktur des Magens erreichen, gefolgt von starken rhythmischen Kontraktionen. Die Ergebnisse der Untersuchungen waren ganz analog bei isolierten Mägen von Katzen, Hunden, weißen Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen. 19) Parisot und Mathieu betonen die Vermehrung und Verstärkung der Magenkontraktionen in vivo und in vitro nach kleinen Dosen — die Tiere sind nicht angegeben —, bei einmaliger großer Dosis Aufhören der Motilität unter Tonusverlust. 20) Durand fand auch nach kleinen Dosen geringe Tonuszunahme und erhebliche Erhöhung der Ansprechbarkeit, 21) Boenheim hingegen beobachtete keine Wirkung der Hypophyse auf den überlebenden Froschmagen. Die Tierversuche von 22) Schöndube und Kalk haben das Ergebnis, daß nach Hypophysin zuerst eine Periode der Hemmung von Peristaltik und Tonus eintrat, in einer folgenden Phase die motorischen Erscheinungen verstärkt hervortraten.

Ueber die Einwirkungen auf den Chemismus des tierischen Magens berichtet 23) Alpern. Beim Hunde kam es nach Pituitrin zu einer bis zu drei Tagen anhaltenden Wirkung. Sie bestand in starker Herabsetzung der Azidität, Menge und Verdauungskraft des Magensaftes. 24) W. R. Heß und R. Gundlach fanden dagegen keinen oder höchstens einen ganz geringen depressorischen Effekt auf die Magensaftsekretion des Hundes. Als Hypophysenpräparat kam Pituglandol der Firma Hoffmann-la Roche in Mengen von 0,5 ccm i. v., oder i. m. zur Verwendung. 25) Elkeles benutzte zu seinen Versuchen einen Hund mit permanenter Kanüle im Magenfundus, sowie einen Pawlowschen Kleinmagenhund. Intramuskuläre Injektion von 0,3 — 0,5 ccm Hypophysin hatte dabei auch einen depressorischen Effekt auf die Säurekonzentration, vor allem aber Sekretmenge. Auf die durch Histamin hervorgerufene Sekretion hatte das Hypophysin indessen keinen Einfluß.

Zum Schluß möchte ich bei den widersprechenden Ergebnissen der Literatur die Fehlerquellen nennen, die diese bedingen. Nach 26) Houssay sind dies: 1. Die verschiedenen Arten der Darstellung der Inkrete: zu lange Extraktion bei

saurer oder alkalischer Reaktion schädigt, ebenso Extraktion mit Alkohol, Aether, Chloroform. 2. Die Wirkung nimmt ab nach längerem Aufbewahren. 3. Schädlich wirkende Konservierungsmittel, vor allem Chloralhydrat, das selbst in minimalen Dosen den Tonus der glatten Muskulatur herabsetzt. 4. Wechselnde Dosengröße. 5. Verschiedene Versuchstiere. 6. Verschiedene Versuchsbedingungen: Stärkere Anästhesie oder Schock können speziell die Muskelwirkungen hemmen oder aufheben.

Im folgenden seien die Beobachtungen über die Darmwirkungen der Hypophyse beim Menschen erwähnt. Sehr bald wurde die zunächst störende Darmkomponente für die Therapie nutzbar gemacht und empfohlen. 27) Klotz empfiehlt Pituitrin bei Peritonitis, da es einmal die Gefäße tonisiert, den Blutdruck erhöht, als auch die Darmperistaltik erregt. Er teilt zwei Fälle mit, bei denen er mittels intravenöser Pituitrin-Kochsalzinfusion therapeutischen Erfolg hatte. (Hypophysin-Burroughs, Wellcome oder Pituitrin Parke, Davis et Co). Eine protrahierte Kur mit Hypophysenextrakt führte bei fünf Fällen von Magen- und Darmatonie 28) Udaondo durch. Er gab intramuskuläre Injektionen vom Hossayschen Hypophysenpräparat in Dosen von 0,5 — 1,5 ccm bei viertägigen Intervallen. Der Erfolg war in der Tat Regelung des Stuhls und Besserung der Magensymptome. 29) C. Couland bestätigt die enterokinetische Wirkung der Hypophysenpräparate beim Menschen. 30) Houssay und Beruti hatten ebenfalls in mehreren Fällen hartnäckiger Obstipation, sowie von postoperativem Ileus paralyticus Erfolg mit subkutaner Injektion von Hypophysenextrakt. 31) Pirig schildert einen Fall einer 60 jährigen Patientin mit Psychose und Athyreoidismus, die fünf Jahre hindurch genötigt gewesen war, Ricinus, Rhabarberpurgen und Einläufe mit schlechtem Erfolge zu gebrauchen. Der Stuhl erfolgte 3—8 tägig. Schließlich waren sogar Neo-Hormonal i. v. und i. m., Krotonöl, Atropin und hohe Glycerineinläufe wirkungslos, desgleichen Pituglandol. Nun wurde an 6 aufeinanderfolgenden Tagen je 1 ccm eines 20%igen Extraktes der ganzen Hypophyse injiziert. Nach der zweiten Injektion erfolgte spontane Defäkation, die fast drei Monate bestehen blieb. Der Typ der Obstipation war eine spastische gewesen. Die Regelung hielt drei Monate an. Es wurden in der Folgezeit mit gleichen

Intervallen noch zwei Kuren gemacht, die Patientin war danach, abgesehen von ganz leichten Unregelmäßigkeiten, geheilt. 32) Gorke und Deloch arbeiteten mit Pituglandol. Nach 1 ccm kam es nur öfters zu krampfartigen Schmerzen im Leib bald nach der Injektion. Erst größere Dosen wirkten auf die Peristaltik, die bei 2 von 3 Diabetes insipidus-Kranken zu profusen, dünnflüssigen Darmentleerungen führten. Die Autoren machen vermehrte Peristaltik und Sekretionstätigkeit des Darmes dafür verantwortlich. 33) J. Krauss berichtet über einen Fall schwerster Darmatonie im Wochenbett. Nach Pituglandol kam es zu prompter Heilung.

Orale Anwendung des Armonsschen Extraktes der ganzen Hypophyse führte 34) B. Mayer bei einem 14jährigen, atonischen Mädchen durch, das seit frühester Jugend an chronischer Verstopfung litt. Stuhlgang erfolgte nur alle 7 oder 8 Tage. Alle Abführmittel waren fast völlig wirkungslos gewesen. Die Patientin zeigte auffallende Blässe, Schwäche und Teilnahmslosigkeit. Schlagartig verschwand hier nach der besagten Medikation die Darmträgheit. Der Erfolg ist aber wohl eher auf die hormonale Beeinflussung der allgemeinen Atonie zurückzuführen, als ausschließlich Folge einer elektiven Darmwirkung.

Aufbauend auf den Erfolg der intravenösen Hypophysin-Kochsalz-Infusion von Klotz wurde an der Tübinger Frauenklinik die postoperative Darmlähmung in 80 Fällen in entsprechender Weise behandelt. Man ließ innerhalb 15 — 20 Minuten 500 ccm Normosal oder physiologische Kochsalzlösung und 4—5 Ampullen Hypophysin intravenös einfließen. Nach kurzer vasomotorischer Reaktion kam es zu peristaltikanregender Wirkung auf den ganzen Darmkanal. Bei verzögertem oder ungenügendem Erfolge wurde 12, eventuell 24 Stunden später abermals die gleiche Menge infundiert. Die Erfolge sollen kaum von einer anderen Methode erreicht werden: Unter 81 Fällen wurden 18 geheilt, das sind 22,2%.

Ueber Darmwirkungen von Tonephin beim Menschen berichten 35) Isaak und Siegel. In der Dosis von 5—10 Einheiten sahen sie eine bis zu Spasmen und Durchfällen gesteigerte Peristaltik. Bevorzugt als Angriffspunkt der Wirkung war der Dickdarm.

Beim Vasopressin, das auf die Beschwerden des Diabetes-insipidus-Kranken stärker wirkt als Pituitrin wurde die Darmkomponente als unangenehmes Nebensymptom, ferner Blutdruckerhöhung, von 36) Elmer und Scheps gesehen. Bauchschmerzen, Brechreiz und Durchfälle waren der Ausdruck der intestinalen Erregung. In Dosen von dreimal tgl. 5 E. waren diese Nebenwirkungen nicht vorhanden, aber auch der antidiuretische Effekt gering. Dieselben Autoren in Gemeinschaft mit 37) Ptaszek bestätigen die Ergebnisse in einer weiteren Arbeit. Sie erhielten bei dreimal 5 E. entweder gar keine oder kurz dauernde Wirkung, sehr starken enterokinetischen Effekt aber nach 10 — 20 E. Vasopressin. Letzteres erregte viel stärker als Pituitrin, ferner bestand ein Antagonismus zwischen ihm und Oxytocin. Er ist nämlich die Erklärung für die schwächere Wirkung von Pituitrin, da in ihm beide Komponenten enthalten sind. Nach 10—20 subkutanen Vasopressineinheiten traten nach einigen Minuten bis $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden ziemlich schmerzhafte Darmkontraktionen, Stuhlgang, Winde und Stuhlentleerung auf. Nach kleineren Gaben fehlte die Wirkung, maximal war sie bei intravenöser Anwendung. Als Nebenwirkungen nennen die Autoren allgemeine und sehr starke Blässe, Uebelkeit, mäßige Kopfschmerzen, Blutdruck- und Pulsschwankungen, manchmal Harndrang und Harnentleerung. Die bisweilen leichenhafte Blässe, die an einen Kollaps erinnert, soll keine Gefahr bilden und weicht gewöhnlich nach 20—30 Minuten. Als Dosierung wird vorgeschrieben: 10 E. i. v., oder i. m., wenn nach einer Stunde kein Erfolg eintritt: 20 E. s. c. Reichen diese nicht aus, so gibt man 20—40 E. i. m. In den hartnäckigsten Fällen 20—40 E. sehr langsam i. v., am besten in physiologischer NaCl-Lösung.

In Analogie zu seinen Tierversuchen mit Thiry-Vellafisteln seien noch Versuche von Carlson am Menschen mit Colo- und Ileostomie erwähnt. Auch hier wurden die Darmbewegungen nach eingeführten Gummiballons pneumatisch registriert, auch hier ergaben sich regelmäßig Erregung der Peristaltik und Tonussteigerung. Ort der maximalen Wirkung der Hypophyse ist — wie gesagt — das Colon. Die röntgenologischen Untersuchungen der Vorgänge unternahm 38) Lévy. Nach ihm ist besonders die Gegend des Angulus subhepaticus, das Transversum und descendens beteiligt, weit

weniger empfindlich der Dünndarm und das Coecum. Auch 39) Williams fand am Gesunden nur als seltene Ausnahme geringe Beeinflussung der Form des Coecum nach Injektionen von Pituitrin. Interessant sind die Ergebnisse 40) Oppenheimers. Gelegentlich von Stoffwechseluntersuchungen fiel ihm auf, daß subkutane Einverleibung großer Dosen von Hypophysenextrakt beim ruhenden und nicht auf Defäkation eingestellten Menschen ohne subjektiv oder objektiv wahrnehmbare Darmwirkung waren. Im Gegensatz dazu stand die bekannte prompte und ausgiebige Entleerung beim durch Einlauf gefüllten Darm. Oppenheimer vermutet daher, daß zum Zustandekommen der Hypophysinwirkung Bedingungen erfüllt sein müssen, die noch nicht bekannt sind. Im Falle des Erfolges besteht nach O. die Darmwirkung darin, daß 8—12 Minuten nach einer subkutanen Injektion eine mit der großen Colonbewegung identische Kontraktion des Querdarmes einsetzt und seinen Inhalt ins descendens treibt. Auch er bestätigt den Befund von Williams und Lévy, daß das Coecum, meist auch das Ascendens nicht mit an der Aktion beteiligt sind. Als wirksame Darmdosis nennt O. 5—10 Voegtlin-Einheiten, wobei die Präparate Pituglandol (Hoffmann-La Roche), Hypophysin und Tonephin (I. G.-Farben), annähernd gleichwertig sind. 41) H. Dienz empfiehlt Hypophen-Gehe als peristaltikanregendes Mittel, besonders nach Laparotomien und richtet sich in der Dosierung ungefähr nach den Angaben, die für Vassopressin gelten.

Endlich sei noch einiges betreffs der Wirkung der Hypophyse auf den menschlichen Magen gesagt. 42) Heinrich Hoffmann fand nach Injektion von Pituglandol bei Magengesunden in den meisten Fällen ausgiebig gesteigerte Magensaftproduktion. Es wurde indessen eine ganz dünne, fast eiweißfreie Flüssigkeit abgesondert, die nur Spuren freier HCl enthielt. Es schien das Sekret den Gefäßen der Magenwand zu entstammen. Manchmal beobachtete der Autor eine solche Verdünnungssekretion nach großen Dosen auch am Darm in Gestalt von akuten Durchfällen. Schöndube und Kalk fanden dagegen in sehr sorgfältigen Versuchen bei den meisten Fällen deutliche Herabsetzung der Magensaftsekretion und Azidität. Bei dem unter Probefrühstück arbeitenden Organ betrafen diese Resultate $^2/_3$ der Fälle, beim nüchternen die Hälfte. Der Hemmung waren jedoch ebenso Peristaltik, als auch Tonus unterworfen.

Meine Untersuchungen mit Tonephin stellte ich ausschließlich in der von den I. G.-Farben vorgeschriebenen Dosierungsweise an. Es wurde weder — etwa in Anlehnung an die Dosierung der übrigen Hypophysenpräparate in der Literatur — eine protrahierte Kur, noch eine intravenöse Infusion hoher Dosen in physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt. Die einmalige Injektion überschritt zunächst nie mehr als 5 Einheiten, eine Wiederholung der Dosis wurde, wenn überhaupt, erst nach 12 Stunden vorgenommen. Ursache für diese Vorsicht war mehrfach beobachtete vasomotorische Reaktion kurz nach der Injektion. Im folgenden seien tabellarisch die Fälle zusammengestellt, bei denen zumeist als Nebensymptom eine mindestens zweitägige Obstipation bestand, bei der Tonephin in Anwendung kam. Für einen positiven Erfolg wurde die in den nächsten 8 Stunden eintretende Defäkation angesehen.

Fall Nr.	Diagnose	Tag des Versuchs	Erfolg	Röntgenkontrolle am	Form d. Obstipat.
1	Obstip. spast. u. Subicterus	5. 12. u. 6. 12. 32.	versagt	tgl. v. 2.—8. 12. 32.	spastisch
2	Ca-metastase im Colon transversum	18. 12. u. 19. 12. 32.	s. Text	tgl. v. 11.—19.12.32	Organische Stenose
3	Herzinsuffizienz	23. 1. 33	versagt		
4	mult. Sklerose	24. 1. 33.	„	25. 1.	spastisch
5	konst. Asthenie	23. 1. u. 13. 1. 33.	„	25. 1.	„
6	Ulcus duod.	23. 1. u. 24. 1. 33.	„	21. 2. u. 25. 2.	„
7	Ulcus duod. u. sek. Anämie	18. 1. u. 20. 1. 33.	nach u. 2 bzw. 3 Std.	25. 1.	atonisch
8	Grippe	24. 1. 33.	versagt	30. 1.	spastisch

Fall Nr.	Diagnose	Tag des Versuchs	Erfolg	Röntgenkontrolle am	Form d. Obstipat.
9	Cholang. chron.	24. 1. 33.	versagt		
10	Atonische Obstipat.	29. 1. 33.	nach $^1/_2$ u. 2. Std.		atonisch Rö-Bild
11	Grippe	4. 1. 33.	versagt	30. 1.	spastisch
12	Polyarthritis	23. 1. u. 24. 1. 33.	„		
13	Doppelflintencolon	24. 1. u. 27. 1. 33.	„		Rö-Bild
14	Nephrolithiasis	24. 1. u. 4. 2. 33.	„		
15	Appendicitis	29. 1. u. 3 2. 33.	„	8. 2.	spastisch
16	„	29. 1. u. 4. 2. 33.	„	5. 2.	„
17	„	24. 1. u. 27. 1. u. 4. 2. 33.	„	8. 2.	„
18	„	24. 1. u. 26. 1. u. 3. 2. 33	„		
19	Stichverletzung d. Dickdarms	21. 2. 33.	„		
20	Appendicitis	15. 2. 33.	„		
21	Grippe	4. 2. 33.	„	21. 2.	„
22	„	3. 2. 33.	„	21. 2.	„
23	Appendicitis	14. 2. 33.	„	21 2.	„
24	„	10. 2. 33.	„	21. 2.	„
25	„	28. 2. 33.	„	23. 3.	„

Fall Nr.	Diagnose	Tag des Versuchs	Erfolg	Röntgenkontrolle am	Form d. Obstipat.
26	Appendicitis	24. 3. 33.	versagt		
27	Hernia in cicatr.	24. 2. 33.	„		
28	Ulcus duod.	6. 2. 33.	„		
29	Hydrops art. genu	20. 3. 33.	„		
30	Corp. alien. in abdom.	4. 3. 33.	„		
31	App. chron.	30. 3. 33.	„		
32	„	4. 3. u. 13. 3. 33.	„	20. 3.	spastisch
33	App. chron.	24. 3. 33.	„		
34	Metritis	16. 3. 33.	„		
35	Ang. Plaut-Vinc.	13. 3. u. 17. 3. 33.	„		
36	Obstip. spastica	9. 3. 33.	„	11. 3.	
37	Appendicitis	22. 4. 33.	„		
38	Gastritis	11. 4. 33.	„	11. 4.	„
39	Pneumonie	11. 4. 33.	„		
40	Gastritis	4. 4. u. 7. 4. 33.	„	11. 4.	„

Bei 40 so beobachteten Fällen ergab sich also ein einwandfreier Erfolg nur dreimal. Bei zwei Patienten handelte es sich um rein atonische Formen der Obstipation, einmal um einen Fall von organischer Stenose mit sekundärer Atonie des proximalen Darmteiles. Bei beiden Atonien trat mit überraschender Uebereinstimmung innerhalb kurzer Zeit nach der Injektion zweimal Defäkation ein, und zwar erfolgte sie in Abständen von $^1/_2$ und 2 bezw. 3 Stunden danach.

Besonderer Ewähnung verdient der Fall Nr. 2. Es handelte sich — wie später autoptisch erwiesen — um eine organische Stenose im Bereich der mittleren Haustren des Colon transversum infolge Einwachsens eines von den Bandwirbelscheiben der Lendengegend ausgehenden malignen Tumors. Dieser brachte, in der Mensenterialwurzel vordringend, das Colon im Bereich von 3 Querfingern zu fortschreitender Raffung, ohne selbst ins Innere des Darmes durchzubrechen oder zu ulzerieren. Folge war eine zunehmende Koprostase mit Stauungsdilatation des proximalen Darmteiles. Das Colon ascendens war schließlich als überhandbreites Konvolut durch die dünnen Bauchdecken hindurch sichtbar und infolge der anfänglichen Stenosenperistaltik und wachsenden Wandspannung der Ort lebhaftester Beschwerden. Eine Durchgängigkeit des affizierten Darmteiles stand noch außer Zweifel. In dieser Phase wurde Kontrastbrei gegeben, dessen gesamte Darmpassage zeitlich verfolgt werden sollte, um sie mit einer solchen unter Tonephinwikung in Vergleich zu setzen. Die Absicht konnte jedoch nicht zu Ende geführt werden, denn noch, nachdem 6 Tage nach der Breigabe vergangen waren, befand sich die Hauptmenge desselben diesseits der Stenose. Die Klagen des Patienten über dauerndes Völlegefühl und sein fortschreitender Verfall gestatteten kein weiteres Zuwarten mehr. Es wurden daher jetzt 5 E. Tonephin gegeben, innerhalb der nächsten 24 Stunden erfolgte daraufhin zweimal Stuhl. Nach nunmehr weiteren 5 Einheiten gelang schließlich am nächsten Tage die völlige Entleerung des Colon, dessen ascendierender Teil noch immer Reste enthalten hatte. Die quälenden subjektiven Beschwerden waren geschwunden.

Der Erfolg war augenfällig. Vielleicht ist er in Parallele zu setzen mit den Beobachtungen Oppenheimers, der prompte Entleerung bei dem durch Einlauf gefüllten Darm sah und den Tonus des Darmes dafür verantwortlich macht, der seinerseits durch den Füllungsgrad bedingt ist.

In 17 von 37 Fällen, bei denen Tonephin versagte, konnte röntgenologisch das Bestehen einer spastischen Obstipation sichergestellt werden. Zwei Fälle von rein spastischer Obstipation wurden noch in besonderer Weise untersucht, indem zunächst eine spontane Breipassage in verschiedenen Zeitpunkten beobachtet wurde, dann eine solche unter

Tonephinwirkung. Im Falle Nr. 1 ergab sich folgendes: Die spontane Passage nahm 50 Stunden in Anspruch, die Passage nach Tonephin 80 Stunden. Es wurden dabei 3 Tage hintereinander je 5 E. Tonephin gegeben. Die Schwierigkeit des Fortschritts lag dabei deutlich im Bereich des Colon transversum, dessen Spasmen unter Tonephin zunahmen. Und so dauerte es, vom Eintritt des Breies ins Transversum gerechnet, gegenüber der Voruntersuchung viel länger, bis sich schließlich das gesamte Colon füllte und endlich entleerte. Es sei hier nochmals an die Resultate Lévys, Williams und Oppenheimers erinnert, die auch als Ort maximaler Wirkung das Transversum und Descendens ansprechen. Im Falle Nr. 6 erhielt ich unter Tonephinwirkung ebenfalls eine Verzögerung der Darmpassage. Die Voruntersuchung nahm 34 Stunden in Anspruch, nach Tonephin, das an zwei aufeinanderfolgenden Tagen in der Dosis von je 5 E. gegeben wurde, war der Darm erst nach 48 Stunden leer.

Ich habe danach den Eindruck, daß Tonephin bei spastischer Obstipation in der Dosis von 5 E. offensichtlich zu schwach ist, um die Peristaltik zu fördern, seine Hauptwirkung vielmehr in der Steigerung der Peristole verbraucht, die Anregung der Peristaltik also nicht stark genug ist, um die Peristole zu durchschlagen. Daß auch im Falle der Erfolglosigkeit eine Darmwirkung nicht fehlt, bezeugen die Angaben der Patienten, die häufig subjektiv Kollern und andere Sensationen im Leib danach angeben. In Analogie zu den Ergebnissen seien nochmals die Resultate von Gorke und Deloch angeführt, die bei geringen Dosen von Pituglandol krampfartige Leibschmerzen, bei größeren Förderung der Peristaltik beobachteten.

Zum Schluß wurden noch einige Patienten unter Ausschluß von Hypertonikern mit der von Isaak, Siegel und Oppenheimer angegebenen Dosierung behandelt, d. h. sie erhielten 10 E. i. m. pro dosi.

Fall Nr.	Diagnose	Tag des Versuchs	Erfolg
41	spastische Obstipation	2. 6. 11 Uhr 2. 6. 6 „ 12. 6. 11,10 „	½ 6 Uhr Stuhl ½ 9 „ „ 11,30 „ „
42	Hernia ing.	4. 6. 1 „	½ 2 „ „
43	„	4. 6. 10 „ 5. 6. 11 „	5 „ „ ½ 12 „ „
44	Appendicitis	9. 7. 7,30 „	7,45 „ „ 8 Tage vorher obstipiert gewesen, Prostigmin, Lichtbogen, Ricinus ohne Erfolg
45	Nephrectomie	8. 7. 7 „	7,15 Uhr Stuhl
46	Nephrolithiasis	11. 7. 11,25 „	11,45 „ „

Hier kam es prompt zum Erfolge, auch im Falle spastischer Obstipation. Ich kann daher die Angaben der Autoren bezüglich der Dosis von 10 E. i. m. nur bestätigen. Ganz generell läßt sich wohl sagen, daß man beim Tonephin die zur Erzielung eines antidiuretischen Effekts nötige Dosis weit überschreiten muß, um hinlängliche Anregung der Darmperistaltik zu erhalten.

Zusammenfassung.

1. Tonephin ist in der Dosis von 5 E. i. m. in Fällen spastischer Obstipation nicht ausreichend als Darmperistaltikum.

2. Auch nach Bauchoperationen genügen 5 E. i. m. entgegen den Angaben der I. G.-Farben nicht, um in kurzer Zeit Darmentleerung zu erzielen.

3. Die Dosis war prompt wirksam in zwei Fällen von atonischer Obstipation und einem Fall von organischer Stenose mit sekundärer Stauungsdilatation.

4. Es besteht der Eindruck, daß Tonephin bei spastischer Obstipation in der Dosis von 5 E. i. m. seine enterokinetische Wirkung in Steigerung der Peristole verbraucht.

5. Ganz allgemein liegt die darmwirksame Dosis weit über der antidiuretisch wirksamen.

Hiermit erlaube ich mir, Herrn Prof. Dr. v. Falkenhausen für die Anregung zu dieser Arbeit und das Interesse, das er ihr entgegengebracht hat, sowie Herrn San.-Rat Dr. Winckler für die Ueberlassung des Materials, meinen Dank auszusprechen.

.....

Literaturangabe

1) Schwarz, Oswald: Weitere Beiträge zur Wechselbeziehung der Drüsen mit innerer Sekretion.
Wiener klinische Wochenschr. 1909.

2) Fodera und Pittau: Arch. ital. de biol. (1909) Vol. 52/3. p. 370.

3) Bayer und Peter: Zur Kenntnis des Neurochemismus der Hypophyse.
Arch. f. experim. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 64 p. 204.

4) Zondek, Bernhard: Der Einfluß des Hypophysenextrakts auf die Peristaltik. (Beobachtungen am experimentellen Bauchfenster).
Pflügers Archiv für die Ges. Physiologie. Bd. 180, S. 68 — 74, 1920.

5) Degener, Lyda-May: Studies on the effect of diet on the weight of the hypophysis and thyroid gland of the albino rat, and on the action of their extracts on the isolated small intestine.
Americ. journ. of physiol. Bd. 60, Nr. 1, S. 107—118, 1922.

6) Uno, Toshio: Effect of general excitemment and of fighting on some ductless glands ofmale albino rats.
Americ. Journ. of phys. 61, 203, 1922.

7) Voegtlin, Carl and Dyer, Helen, A.: Natural resistance of albino rats and mice to histamine, pituitary and certain other poisons.
Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 24, Nr. 2, S. 101 — 117, 1924.

8) Macdonald, A. D.: The action of pituitary extracts on intestinal muscle.
Quart. journ. of exp. physiolog. Bd. 15, Nr. 2, S. 191, 1925.

9) Gruber, Charles M.: One of the factors governing the relaxation of non-striated muscle (intestine) by commercial pituitary extrakts.
Jorn. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 30, Nr. 1, S. 73 — 85, 1926.

10) Kaufmann, Margot: Ueber die Darmwirkung der Auszüge des Hypophysenhinterlappens.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 120, H. 5/6, S. 322 — 329, 1927.

11) Mac Intosh, C. A. and Owings, I. C.: The effect of solutions of pituitary and various drugs on the movements of the small intestine during simple mechanical obstruction.
Arch. Surg. 17, S. 996 — 1016, (1928).

12) Gaddum, I. H.: Some properties of the separeted active principles of the pituitary (posterior lobe).
J. of Physiol. 65, S. 434 — 440, 1928.

13) Gruber, Charles M. and Robinson, Paul I.: The influence of pituitary extract „vasopressin“ and „oxytocin“ upon the intact intestine in unanesthetized dogs.
J. of Pharmacol. 36, S. 203 — 226, (1929).

14) Tada, Saburo: Wirkung des Nebennieren-, Pankreas- und Hypophyseninkrets auf die Bewegungen des überlebenden Darmes von Kaninchen mit Funktionsstörung der Schilddrüse.
Tohoku. J. exp. Med. 14, S. 400 — 414, (1929).

15) Gruber, C. M. and Pipkin, Garett: Further observations of the effect of pituitary extract and morphine sulphate upon excised dog's intestin.
J. of Pharmacol. 38, S. 401 — 410, 1930.

16) Carlson, H. A.: Effect of posterior pituitary lobe extracts on the intestine of man animals.
Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 26, S. 777—779, 1930.

17) Brunner, Theodor und Weigand, W.: Untersuchungen über die Wirkung einiger peristaltikanregender Mittel.
Klin. Wochenschr. 1929, I, S. 1115 — 1116.

18) Galan, I. C.: Action des extraits d'hypophyse sur la motricité gastrique.
Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, Nr. 20, S. 32 — 33, 1921.

19) Parisot und Mathieu: Action des extraits de lobe postérieur hypophyse sur les organes à fibre musculaires lisses.
Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 76, S. 149, 1914.

20) Durand: Situazione Endocrinica e Dinamismo di alcuni farmaci Gastrocinetici.
Arch. di Farmacologia sperimentale e Scienze affini. Bd. 31, 1921.

21) Boenheim, Felix: Ueber den Einfluß der Inkrete auf die Motilität des Verdauungstraktus.
Zeitschrift f. d. ges. exp. Med. Bd. 32, H. 1 — 4, S. 179 — 196, 1923.

22) Schoendube, W. und Kalk, H.: Untersuchungen über den Einfluß der Hypophysenextrakte auf den Magen.
Arch. f. Verdauungskr. Bd. 36, H. 3/4, S. 227, 1925. H. 5/6, S. 333, 1926.

23) Alpern, D.: Zur Frage über den Einfluß der Drüsen innerer Sekretion auf die Absonderung des Magensaftes.
Biochem. Zeitschr. Bd. 136, S. 551, 1923.

24) Heß, W. R. und Grundlach, R.: Der Einfluß von Hypophysenextrakt auf die Magensaftsekretion.
Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie. Bd. 185, H. 1/3, S. 137 — 140.

25) Elkeles, A.: Ueber den Einfluß des Hypophysins auf den Magenchemismus.
Zeitschrift für die ges. exp. Med. Bd. 51, H. 1/2, S. 147 — 157, 1926.

26) Houssay, B. A.: Les contradictions dans les études sur les actions des extraits hypophysaires.
Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, Nr. 20, S. 33 — 34, 1921.

27) Klotz, R.: Pituitrintherapie bei Peritonitis.
Münch. med. Wochenschr. Nr. 38, 1912.

28) Udaondo: Günstiger Erfolg einer länger fortgesetzten Behandlung mit Hypophysenextrakt bei fünf Fällen von Magen-Darmatonie.
Red. de la soc. méd. argentina. 20, S. 468—475, 1912.

29) Couland, E.: L'opothérapie thyrioidienne et l'opothérapie hypophysaire.
Bull. méd. Jg. 34, Nr. 46, S. 859 — 861, 1920.

30) Houssay B. A., et Beruti, J.: Ueber die Anwendung der Hypophysenmedikation als entorokinetisches Agens.
Presse méd. Jg. 21, Nr. 61, S. 613 — 616, 1913.

31) Pirig: Zur Frage der darmperistaltischen Wirkung der Hypophysenpräparate.
Münch. med. Wochenschr. Jg. 68, Nr. 18, S. 553, 1921.

32) Gorke und Deloch: Ueber den Einfluß von Hypophysenextrakt.
Arch. f. Verdauungskr. 29, S. 149, 1922.

33) Krauß, J.: Ueber die Wirkung von Hypophysenpräparaten bei Obstipation und Meteorismus.
Med. Klinik. Jg. 19, Nr. 10, S. 314, 1928.

34) Meyers, B.: The use of pituitary whole gland in chronic constipation.
Lancet Bd. 207, Nr. 16, S. 799, 1924.

35) Isaak und Siegel: Therapeutische Versuche mit einer besonderen Fraktion des Hypophysenhinterlappens bei Diabetes-insipidus nebst Bemerkungen über ihren Wirkungsmechanismus.
Klin. Wochenschr. 1929, Nr. 37.

36) Elmer, A. Wl. und Scheps: Die Behandlung des Diabetes-insipidus mit Pituitrin und Vasopressin auf endonasalem und subcutanem Wege.
Münch. med. Wochenschr. Nr. 46, 1929.

37) Elmer, Scheps und Ptascek, L.: Die Wirkung des Vasopressins und Oxytocins auf die Darmperistaltik und die Behandlung der Darmlähmungen mit Vasopressin.
Klin. Wochenschr. 1930, II, S. 1765 — 1768.

38) Lévy: Etude radiologique de la contraction du gros intestin après injection d'extrait hypophysaire.
(Arch. des Mal. Appar. digest. Nr. 9.) 1931.

39) Williams, E. U.: Normal variability of the action of pituitrin on the contractile power of the coecum and Colon.
Proc. of the roy. soc. of med. Bd. 20, Nr. 8.

40) Oppenheimers: Wirkungsmechanismus der Hypophysenhinterlappenextrakte am menschlichen Dickdarm.
Deutsche med. Wochenschr. 1931, I, S. 537 — 538.

41) Dienz, H.: Hypophen zur Anregung der Darmtätigkeit, speziell bei postoperativer Darmlähmung und Peritonitis.
Therapie der Gegenwart. H. 4, 1931.

42) Hoffmann, Heinrich: Der Einfluß von Hinterlappenextrakt der Hypophyse auf die Wasserabscheidung der Magenwand.
Zeitschrift f. d. ges. exp. Med. Bd. 12, H. 1 — 2, S. 134 — 142, 1921.

.....

Lebenslauf

Ich, Joachim Dignowity, wurde am 6. I. 1907 zu Seidenberg, Kreis Lauban/Schl., als Sohn des Landwirts Erich Dignowity und seiner Ehefrau Minna, geb. Müller, geboren. Ich bin preußischer Staatsangehöriger und evangelischer Konfession.

In Görlitz i. Schles. besuchte ich das Reform-Realgymnasium und bestand dort 1926 das Abiturienten-Examen. Die vorklinischen Semester verbrachte ich in München und Freiburg i. Br., das Physikum bestand ich 1929 in Freiburg. Nach zwei klinischen Semestern in Wien kam ich nach Breslau und beendete hier mein medizinisches Studium. Die Staatsprüfung bestand ich am 11. VIII. 1932.